

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Natpar 25 mikrogrammi/annus süstelahuse pulber ja lahusti
Natpar 50 mikrogrammi/annus süstelahuse pulber ja lahusti
Natpar 75 mikrogrammi/annus süstelahuse pulber ja lahusti
Natpar 100 mikrogrammi/annus süstelahuse pulber ja lahusti

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Natpar 25 mikrogrammi

Üks annus sisaldab pärast manustamiskõlblikuks muutmist 25 mikrogrammi parathormooni (rDNA)* 71,4 mikroliitris lahuses.
Üks kolbampull sisaldab 350 mikrogrammi parathormooni (rDNA).

Natpar 50 mikrogrammi

Üks annus sisaldab pärast manustamiskõlblikuks muutmist 50 mikrogrammi parathormooni (rDNA)* 71,4 mikroliitris lahuses.
Üks kolbampull sisaldab 700 mikrogrammi parathormooni (rDNA).

Natpar 75 mikrogrammi

Üks annus sisaldab pärast manustamiskõlblikuks muutmist 75 mikrogrammi parathormooni (rDNA)* 71,4 mikroliitris lahuses.
Üks kolbampull sisaldab 1050 mikrogrammi parathormooni (rDNA).

Natpar 100 mikrogrammi

Üks annus sisaldab pärast manustamiskõlblikuks muutmist 100 mikrogrammi parathormooni (rDNA)* 71,4 mikroliitris lahuses.
Üks kolbampull sisaldab 1400 mikrogrammi parathormooni (rDNA).

* *E. coli*-s rekombinantse DNA tehnoloogiaga valmistatud parathormoon (rDNA) on identne inimese endogeense parathormooni 84 aminohappest koosneva järjestusega.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

Üks annus sisaldab 0,32 mg naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahuse pulber ja lahusti.

Pulber on valge ja lahusti on selge, värvitu lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Natpar on näidustatud täiendava ravina kroonilise hüpoparatiireosiga täiskasvanud patsientidele, kelle ravivastus ainult tavapärase ravi kasutades ei ole piisav.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Üldiselt

Ravi peab toimuma hüpoparatreosiga patsientide ravis kogenud arsti või muu kvalifitseeritud tervishoiutöötaja järelevalve all.

Natpar-ravi eesmärk on saavutada kontroll vere kaltsiumisisalduse üle ja vähendada sümptomeid (vt ka lõik 4.4). Kaltsiumi-fosfaadi ainevahetuse parameetrite optimeerimine peab vastama hüpoparatreoosi kehtivatele ravijuhenditele.

Enne ravi alustamist Natpar'iga ja ravi ajal tuleb veenduda, et:

- organismi 25(OH)D-vitamiini varud on piisavad;
- seerumi magneesiumisisaldus on referentsvahemiku piires.

Annustamine

Ravi alustamine Natpar'iga

1. Ravi tuleb alustada süstides üks kord ööpäevas 50 mikrogrammi subkutaanselt reie piirkonda (iga päev reit vahetades). Kui annuse-eelne seerumi kaltsiumisisaldus on $> 2,25$ mmol/l, võib kaaluda algannusena 25 mikrogrammi kasutamist.
2. D-vitamiini aktiivset vormi kasutavatel patsientidel tuleb vähendada D-vitamiini aktiivse vormi annust 50%, kui annuse-eelne seerumi kaltsiumisisaldus on üle 1,87 mmol/l.
3. Kaltsiumilisandit kasutavatel patsientidel tuleb kaltsiumilisandi annus säilitada.
4. Annuse-eelset seerumi kaltsiumikontsentratsiooni tuleb mõõta 2...5 päeva jooksul. Kui annuse-eelne seerumi kaltsiumisisaldus on alla 1,87 mmol/l või üle 2,55 mmol/l, tuleb seda mõõtmist järgmisel päeval korrata.
5. D-vitamiini aktiivse vormi või kaltsiumilisandi või mõlema annust tuleb kohandada seerumi kaltsiumisisalduse ja kliinilise hindamise (s.t hüpo- või hüperkaltsseemia tunnuste ja sümptomite) põhjal. Allpool on esitatud Natpar'i, D-vitamiini aktiivse vormi ja kaltsiumilisandi annuste soovitatavad kohandamised seerumi kaltsiumisisalduste põhjal:

Annuse-eelne seerumi kaltsiumisisaldus	Esimesena kohandada	Teisena kohandada	Kolmandana kohandada
	Natpar	Aktiivse D-vitamiini ravimvormid	Kaltsiumilisand
Üle normi ülempiiri (2,55 mmol/l)*	Kaaluda Natpar'i kasutamise vähendamist või lõpetamist ja ümberhinnata seerumi kaltsiumisisalduse mõõtmise abil	Vähendada või lõpetada**	Vähendada
Rohkem kui 2,25 mmol/l ja alla normi ülempiiri (2,55 mmol/l)*	Kaaluda vähendamist	Vähendada või lõpetada**	Jätta muutmata või vähendada, kui enne seda tiitrimissammu on D-vitamiini aktiivse vormi kasutamine juba lõpetatud
2,25 mmol/l või vähem ja rohkem kui 2 mmol/l	Mitte muuta	Mitte muuta	Mitte muuta
Vähem kui 2 mmol/l	Kaaluda suurendamist, kui stabiilset annust on kasutatud vähemalt 2...4 nädala jooksul	Suurendada	Suurendada
* Normi ülempiiri väärtus võib oleneda laboratooriumist			
**Väikseima võimaliku annusega patsientidel lõpetada			

6. Korrata 4. ja 5. sammu, kuni annuse-eelne seerumi kaltsiumisisalduse kontrollarv on vahemikus 2,0...2,25 mmol/l, D-vitamiini aktiivse vormi kasutamine on lõpetatud ja kaltsiumilisandit kasutatakse piisavalt ööpäevase vajaduse rahuldamiseks.

Natpar'i annuse kohandamine pärast ravi alustamist

Tiitrimisel tuleb jälgida seerumi kaltsiumikontsentratsiooni (vt lõik 4.4).

Natpar'i annust võib suurendada 25 mikrogrammi võrra ligikaudu iga 2...4 nädala järel kuni maksimaalse ööpäevase annuseni 100 mikrogrammi. Annust võib igal ajal vähendada minimaalselt 25 mikrogrammini.

Albumiiniga korrigeeritud seerumi kaltsiumisisaldust on soovitatav mõõta 8...12 tundi pärast Natpar'i annustamist. Kui annusejärgne seerumi kaltsiumisisaldus on üle normi ülempiiri, tuleb vähendada kõigepealt D-vitamiini aktiivse vormi ja kaltsiumilisandite kasutamist ja jälgida siis selle kujunemist. Enne Natpar'i suurema annuseni tiitrimise kaalumist tuleb annuse-eelseid ja -järgseid seerumi kaltsiumisisalduse mõõtmisi korrata ja veenduda, et need on vastuvõetavas vahemikus. Kui annusejärgne seerumi kaltsiumisisaldus jääb üle normi ülempiiri, tuleb suukaudsete kaltsiumilisandite kasutamist veelgi vähendada või see lõpetada (vt ka kohandamiste tabelit lõigust „Ravi alustamine Natpar'iga“).

Kui Natpar'i ükskõik millisel annusetasemel ületab albumiiniga korrigeeritud seerumi kaltsiumisisaldus normi ülempiiri ja D-vitamiini aktiivse vormi ja suukaudsete kaltsiumilisandite kasutamine on lõpetatud või esinevad hüperkaltsëemia viitavad sümptomid, tuleb Natpar'i annust vähendada (vt lõik 4.4).

Vahelejäänud annus

Annuse vahelejäämisel tuleb Natpar'i manustada niipea kui võimalik ning võtta vastavalt hüpokaltsëemia sümptomitele täiendavalt eksogeenset kaltsiumi ja/või D-vitamiini aktiivset vormi.

Ravi katkestamine või lõpetamine

Natpar'i kasutamise järsul katkestamisel või lõpetamisel võib tekkida raske hüpokaltsëemia. Natpar-ravi ajutise või lõpliku lõpetamisega peab kaasnema seerumi kaltsiumisisalduste jälgimine ja vajaduse korral eksogeense kaltsiumi ja/või D-vitamiini aktiivse vormi annuste kohandamine (vt lõik 4.4).

Erirühmad

Eakad

Vt lõik 5.2.

Neerufunktsiooni kahjustus

Kerge kuni mõõduka neerufunktsiooni kahjustusega (kreatiniini kliirens 30 kuni 80 ml/min) patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Raske neerufunktsiooni kahjustusega patsientide kohta andmed puuduvad (vt lõik 4.4).

Maksafunktsiooni kahjustus

Kerge või mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega (üldskoor Child-Pugh' skaalal 7 kuni 9) patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientide kohta andmed puuduvad (vt lõik 4.4).

Lapsed

Natpar'i ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 18 aasta ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Natpar sobib patsientidele ise manustamiseks. Ravi määraja või meditsiiniõde peab õpetama patsientidele õigeid süstimisvõtteid, eelkõige kasutamise algul.

Annus tuleb manustada üks kord ööpäevas subkutaanselt vaheldumisi ühte või teise reide.

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise juhised ja pen-süstla kasutamise juhised vt lõik 6.6 ja vt pakendi infolehel antud juhiseid.

Natpar'i ei tohi manustada intravenoosselt ega intramuskulaarselt.

4.3 Vastunäidustused

Natpar on vastunäidustatud patsientidele:

- kellel on ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine(te) suhtes;
- kes saavad või on varem saanud luustiku kiiritusravi;
- kellel on luustiku pahaloomuline kasvaja või luu metastaasid;
- kellel on ravieelselt suurenenud osteosarkoomi tekkimise risk, näiteks Pageti luutõvega või pärilike häiretega patsientidel;
- kellel on luuspetsiifilise aluselise fosfataasi sisalduse seletamatu tõus;
- kellel on pseudohüoparatiroidism.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Natpar-ravi eesmärk on saavutada annuse-eelne seerumi kaltsiumisisaldus 2,0...2,25 mmol/l ja 8...12 tunni möödumisel annusejärgne seerumi kaltsiumisisaldus < 2,55 mmol/l.

Patsientide jälgimine ravi ajal

Ravi ajal Natpar'iga tuleb jälgida annuse-eelseid ja mõnel juhul annusejärgseid seerumi kaltsiumisisaldusi (vt lõik 4.2). Mitmekeskuselises kliinilises uuringus olid albumiiniga korrigeeritud seerumi kaltsiumisisalduse väärtused 6...10 tunni möödumisel annusest keskmiselt 0,25 mmol/l kõrgemad annuse-eelsetest väärtustest ning maksimaalne täheldatud tõus oli 0,7 mmol/l. Annusejärgse hüperkaltseemia täheldamisel võib osutuda vajalikuks vähendada kaltsiumi, D-vitamiini või Natpar'i annuseid, isegi kui annuse-eelsed kaltsiumikontsentratsioonid on vastuvõetavad (vt lõik 4.2).

Hüperkaltseemia

Natpar'i kliinilistes uuringutes esines hüperkaltseemiat. Hüperkaltseemiat esines sageli tiitrimisperioodil, mil kohandati suukaudse kaltsiumi ja D-vitamiini aktiivse vormi ja Natpar'i annuseid. Hüperkaltseemiat saab vähendada, kui järgida soovitatavat annustamist ja ravi jälgimisest saadud teavet ning küsida patsientidelt hüperkaltseemia võimalike sümptomite kohta. Raske hüperkaltseemia (> 3,0 mmol/l või üle normi ülempiiri koos sümptomitega) tekkimisel tuleb kaaluda hüdreerimist ja Natpar'i, kaltsiumi ja D-vitamiini aktiivse vormi kasutamise ajutist katkestamist, kuni taastub seerumi kaltsiumisisalduse normaalne vahemik. Seejärel tuleb kaaluda Natpar'i, kaltsiumi ja D-vitamiini aktiivse vormi kasutamise jätkamist väiksemates annustes (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Hüpokaltseemia

Natpar'i kliinilistes uuringutes esines hüpokaltseemiat, mis on hüpoparatiroidoosi sagedane kliiniline avaldumisvorm. Enamik kliinilistes uuringutes esinenud hüpokaltseemia juhtumitest olid kerge kuni mõõduka raskusastmega. Natpar'iga ravitud patsientidel on turuletoomise järgselt teatatud sümptomaatilise hüpokaltseemia juhtudest, sh krampihooodega lõppenud juhtudest. Tõsise hüpokaltseemia risk on kõige suurem pärast Natpar'i kasutamise katkestamist, annuse vahelejätmist või kasutamise järsku lõpetamist, kuid see võib esineda igal ajal. Natpar-ravi ajutise või lõpliku lõpetamisega peab kaasnema seerumi kaltsiumisisalduste jälgimine ja vajaduse korral eksogeense kaltsiumi ja/või aktiivse D-vitamiini allikate annuse suurendamine. Hüpokaltseemiat saab vähendada, kui järgida soovitatavat annustamist ja ravi jälgimise teavet ning küsida patsientidelt hüpokaltseemia võimalike sümptomite kohta (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Kasutamine samaaegselt südameglükosiididega

Ükskõik millisel põhjusel tekkinud hüperkaltseemia võib soodustada digoksiini toksilist toimet. Natpar'i samaaegselt südameglükosiididega (nt digoksiin või digitoksiin) kasutavatel patsientidel tuleb jälgida seerumi kaltsiumisisaldust ja südameglükosiidide sisaldust ning jälgida patsiente digitaalse toksilisuse tunnuste ja sümptomite suhtes (vt lõik 4.5).

Raske neeru- või maksahaigus

Natpar'i kasutamisel raske neeru- või maksahaigusega patsientidel tuleb olla ettevaatlik, sest neid ei ole kliinilistes uuringutes hinnatud.

Kasutamine noortel täiskasvanutel

Natpar'i ei tohi kasutada sulgumata epifüüsiga noortel täiskasvanutel, sest neil patsientidel võib olla suurenenud osteosarkoomi tekkimise risk (vt lõik 4.3).

Kasutamine eakatel patsientidel

Natpar'i kliinilistes uuringutes ei osalenud piisavalt 65-aastaseid ja vanemaid patsiente, et määrata kindlaks võimalikke erinevusi nende ravivastuses võrreldes nooremate uuringus osalejatega.

Tahhüfülaksia

Natpar'i kaltsiumisisaldust suurendav toime võib mõnel patsiendil aja jooksul väheneda. Selle avastamiseks tuleb aeg-ajalt jälgida Natpar'i manustamise mõju seerumi kaltsiumikontsentratsioonile ning tuleb arvestada võimaliku tahhüfülaksia diagnoosiga.

Kui 25(OH)D-vitamiini sisaldus seerumis on madal, võib seerumi kaltsiumisisalduse reageerimist Natpar'ile taastada sobiva toidulisandiga (vt lõik 4.2).

Neerukivitõbi

Natpar'i kasutamist neerukivitõvega patsientidel ei ole uuritud. Natpar'i kasutamisel aktiivse või hiljutise neerukivitõvega patsientidel tuleb olla ettevaatlik selle seisundi võimaliku ägenemise ohu tõttu.

Ülitundlikkus

Natpar'i võtvatel patsientidel on turuletoomise järgselt teatatud ülitundlikkusreaktsioonidest. Ülitundlikkusreaktsioonide hulka võivad kuuluda anafülaksia, düspnoe, angioödeem, urtikaaria, lööve jne. Kui tekivad tõsise ülitundlikkusreaktsiooni nähud või sümptomid, siis tuleb ravi Natpar'iga katkestada ja ravida ülitundlikkusreaktsiooni vastavalt ravistandardile. Patsiente tuleb jälgida kuni nähtude ja sümptomite kadumiseni (vt lõigud 4.3 ja 4.8). Kui Natpar'i võtmine katkestatakse, tuleb patsienti jälgida hüperkaltseemia tekke suhtes (vt lõik 4.2).

Naatriumisisaldus

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba".

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Seerumi kaltsiumisisaldused mõjutavad südameglükosiidide inotroopseid toimeid. Natpar'i kasutamine koos südameglükosiididega (nt digoksiin või digitoksiin) võib tekitada patsientidel eelsoodumuse digitaalse toksilisusele, kui tekib hüperkaltseemia. Südameglükosiidide ja Natpar'i vahelisi koostoimeid ei ole uuritud (vt lõik 4.4).

Ükskõik millise seerumi kaltsiumisisaldusi mõjutava ravimi (nt liitium, tiasiidid) kasutamisel tuleb jälgida patsiendi seerumi kaltsiumisisaldusi.

Alendroonhappe manustamine koos Natpar'iga võib vähendada kaltsiumi säästmise efekti, mis võib häirida seerumi kaltsiumisisalduse normaliseerumist. Natpar'i samaaegne kasutamine bifosfonaatidega ei ole soovitatav.

Natpar on valk, mida maksa mikrosoomide ravimeid metaboliseerivad ensüümid (nt tsütokroom P450 isoensüümid) ei metaboliseeri ja mis neid ei inhibeeri. Natpar ei seonu valkudega ning selle jaotusmaht on väike.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Natpar'i kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Riski rasedatele või arenevale lootele ei saa välistada. Raseduse ajal ravi alustamine või lõpetamine Natpar'iga tuleb otsustada, arvestades raviga seotud teadaolevaid riske ja ravist saadavat kasu naisele.

Imetamine

Ei ole teada, kas Natpar eritub rinnapiima.

Olemasolevad farmakoloogilised andmed loomadel on näidanud, et Natpar eritub piima (vt lõik 5.3).

Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Imetamise katkestamine või Natpar-ravi katkestamine tuleb otsustada arvestades imetamisest saadavat kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Natpar'i toime kohta inimese fertiilsusele andmed puuduvad. Loomkatsed ei näita kahjulikku toimet fertiilsusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Natpar ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Kuna neuroloogilised sümptomid võivad viidata ravimata hüpoparatiireosile, tuleb soovitada tunnetuslike või tähelepanuhäiretega patsientidel autojuhtimisest või masinate käsitlemisest hoiduda kuni sümptomite kadumiseni.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Natpar'iga ravitavatel patsientidel kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed olid hüperkaltsemia, hüpokaltsemia ja nendega seotud kliinilised nähud, sealhulgas peavalu, kõhulahtisus, oksendamine, paresteesia, hüpesteesia ja hüperkaltsiuria. Need kõrvaltoimed olid kliinilistes uuringutes üldjuhul kerge kuni mõõduka raskusastmega ja mööduvad ning neid raviti Natpar'i, kaltsiumi ja/või D-vitamiini aktiivse vormi annuse kohandamisega (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Kõrvaltoimete tabel

Allpool on MedDRA organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi loetletud Natpar'iga ravitud patsientidel platseebo-kontrolliga uuringus ja turuletoomise järgselt tekkinud kõrvaltoimed. Esinemissagedused on määratletud kui väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Kõik turuletoomise järgselt teatatud kõrvaltoimed on esitatud *kursiivis*.

Organsüsteemi klass	Väga sage ($\geq 1/10$)	Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
Immuunsüsteemi häired			<i>Ülitundlikkus-reaktsioonid (düspnoe, angioödeem, urtikaaria, lööve)</i>

Ainevahetus- ja toitumishäired	hüperkaltseemia, hüpokaltseemia	hüpomagneseemia [†] , tetaania [†]	
Psühhiaatrilised häired		ärevus [†] , unetus*	
Närvisüsteemi häired	peavalu* [†] , hüpesteesia [†] , paresteesia [†]	unisus*	
Südame häired		südamepekslemine* [†]	
Vaskulaarsed häired		hüpertensioon*	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		köha [†]	
Seedetrakti häired	kõhulahtisus* [†] , iiveldus*, oksendamine*	kõhu ülaosa valu*	
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	artralgia*, lihasspasimid [†]	lihaste tõmbused [†] , lihas-skeleti valu [†] , müalgia [†] , kaelavalu [†] , jäsemevalu	
Neerude ja kuseteede häired		hüperkaltsiuria*, pollakisuria [†]	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		asteenia*, valu rindkeres [†] , kurnatus, süstekoha reaktsioonid, janu*	
Uuringud		PTH-vastaste antikehade tekkimine, vere 25-hüdroksükolek altsiferooli sisalduse langus [†] , D-vitamiini sisalduse langus	

* Kliinilistes uuringutes täheldatud potentsiaalselt hüperkaltseemiaga seotud tunnused ja sümptomid.

[†] Kliinilistes uuringutes täheldatud potentsiaalselt hüpokaltseemiaga seotud tunnused ja sümptomid.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Annuse tiitrimise perioodil esines sageli hüperkaltseemiat ja hüpokaltseemiat. Tõsise hüpokaltseemia tekkimise risk oli kõige suurem pärast Natpar'i kasutamise lõpetamist. Turuletoomise järgselt on teatatud krampihoogudega lõppenud hüpokaltseemia juhtudest (vt lõik 4.4).

Reaktsioonid süstekohal

Platseebo-kontrolliga uuringus tekkis 9,5%-l (8/84) Natpar'iga ravitud patsientidest ja 15%-l (6/40) platseeboga ravitud patsientidest reaktsioon süstekohal ning need kõik olid kerge või mõõduka raskusastmega.

Immunogeensus

Kooskõlas peptiide sisaldavate ravimite potentsiaalselt immunogeensete omadustega võib Natpar kutsuda esile antikehade tekkimise. Hüpoparatüreosisiga täiskasvanute platseebo-kontrolliga uuringus tekkisid parathormooni (PTH) vastased antikehad 8,8%-l (3/34) ja 5,9%-l (1/17) patsientidest, kellele manustati 24 nädala jooksul üks kord ööpäevas subkutaanselt 50 kuni 100 mikrogrammi vastavalt Natpar'i või platseebot.

Kõikides hüpoparatüreosisiga patsientidega tehtud kliinilistes uuringutes oli immunogeensususe esinemissagedus 16/87 (18,4%) pärast kuni 7,4 aastat kestnud ravi Natpar'iga, ega suurenenud aja jooksul. Neil 16 patsiendil olid madala tiitriga PTH-vastased antikehad ja neist 12 muutusid hiljem antikehade suhtes negatiivseteks. PTH-vastaste antikehade ajutine iseloom tuleneb tõenäoliselt nende

madalast tiitrist. Kahel neist patsientidest olid neutraliseeriva aktiivsusega antikehad; neil patsientidel püsis kliiniline ravivastus ilma tõenditeta immuunsusega seotud kõrvaltoimete tekkimise kohta.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamine võib põhjustada hüperkaltseemiat, mille sümptomiteks võivad olla südamepekslemine, EKG muutused, hüpotsioon, iiveldus, oksendamine, pearinglus ja peavalu. Raske hüperkaltseemia võib olla eluohtlik seisund, mis vajab kiireloomulist ravi ja hoolikat jälgimist (vt lõik 4.4).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kaltsiumi homöostaas, kõrvalkilpnäärme hormoonid ja nende analoogid, ATC-kood: H05AA03

Toimemehhanism

Endogeenset parathormooni (PTH) eritavad kõrvalkilpnäärmed 84 aminohappest koosneva polipeptiidina. PTH avaldab toimet rakupinna parathormooni retseptorite kaudu, mis paiknevad luukoos, neerudes ja närvikoes. Parathormooni retseptorid kuuluvad G-valkudega seotud retseptorite rühma.

Parathormoonil on mitmesuguseid olulisi füsioloogilisi funktsioone, sealhulgas keskne roll seerumi kaltsiumi- ja fosfaadisisalduste moduleerimisel rangelt reguleeritud vahemikes, kaltsiumi ja fosfaatide neerude kaudu eritumise reguleerimine, D-vitamiini aktiveerimine ja luude normaalse uuenemise alalhoidmine.

E. coli-s rekombinantse DNA-tehnoloogiaga valmistatud Natpar on identne inimese endogeense parathormooni 84 aminohappest koosneva järjestusega.

Farmakodünaamilised toimed

PTH (1...84) on plasma kaltsiumi homöostaasi põhiline regulaator. Neerudes suurendab PTH(1...84) neerutuubulites kaltsiumi reabsorptsiooni ja soodustab fosfaatide eritumist.

PTH üldine toime seisneb seerumi kaltsiumikontsentratsiooni suurendamises, kaltsiumi uriiniga eritumise vähendamises ja seerumi fosfaatide kontsentratsiooni vähendamises.

Natpar'il on sama aminohapete primaarjärjestus kui endogeensel parathormoonil ja eeldatavalt samad füsioloogilised toimed.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Natpar'i ohutus ja kliiniline efektiivsus hüpoparatiireosiga täiskasvanutel põhinevad ühe randomiseeritud, platseebo-kontrolliga uuringu ja avatud jätku-uuringu tulemustel. Neis uuringutes manustas Natpar'i patsient ise ööpäevastes annustes 25 kuni 100 mikrogrammi subkutaanselt.

1. uuring – REPLACE

Selle uuringu eesmärk oli säilitada Natpar'i kasutamisega seerumi kaltsiumisisaldust, vähendades või asendades suukaudse kaltsiumi ja D-vitamiini aktiivse vormi kasutamist. See oli 24-nädalane randomiseeritud, topeltpime, platseebo-kontrolliga mitmekeskuseline uuring. Selles uuringus randomiseeriti kroonilise hüpoparatiireosiga patsiendid, kes kasutasid kaltsiumi ja D-vitamiini

aktiivseid ravimvorme (D-vitamiini metaboliit või analoogid), ravile Natpar'i (n = 84) või platseeboga (n = 40). Keskmine vanus oli 47,3 aastat (vahemikus 19 kuni 74 aastat), 79% neist olid naised. Patsientidel oli olnud hüoparatüreoos keskmiselt 13,6 aastat.

Randomiseerimisel vähendati D-vitamiini aktiivsete vormide kasutamist 50% ja patsientidele määrati ravi Natpar'iga 50 mikrogrammi ööpäevas või platseeboga. Randomiseerimisele järgnes 12-nädalane Natpar'i tiitrimisfaas ja 12-nädalane Natpar'i annuse säilitusfaas.

90% randomiseeritud patsientidest läbis 24-nädalase ravikuuri.

Efektiivsuse analüüsiks loeti ravivastusega uuringus osalejateks neid, kelle puhul olid täidetud kolmeosalise ravivastuse kriteeriumi kõik kolm komponenti. Ravivastust määratleti efektiivsuse esmase liitlulemuse näitajana, milleks oli ravieelse D-vitamiini aktiivse vormi annuse vähemalt 50% vähenemine JA ravieelse suukaudse kaltsiumi kasutamise vähemalt 50% vähenemine JA albumiiniga korrigeeritud seerumi üldise kaltsiumikontsentratsiooni püsimine või normaliseerumine võrreldes ravieelse väärtusega ($\geq 1,875$ mmol/l), ületamata normaalse laboratoorse vahemiku ülempiiri.

Ravi lõpuks saavutas 46 Natpar'iga ravitud patsienti 84-st (54,8%) esmase tulemusnäitaja võrreldes ühega 40 patsiendist (2,5%), kes kasutasid platseebot ($p < 0,001$).

24. nädalal olid uuringu lõpetanud patsientide seas 34 Natpar'i kasutanud patsienti 79-st (43%) sõltumatud ravist D-vitamiini aktiivse vormiga ja nad ei kasutanud rohkem kui 500 mg kaltsiumtsitraati võrreldes 2 platseebot kasutanud patsiendiga 33-st (6,1%) ($p < 0,001$).

69%-l (58/84) Natpar'i rühma randomiseeritud uuringus osalejatest vähenes suukaudse kaltsiumi kasutamine $\geq 50\%$ võrreldes 7,5%-ga (3/40) platseeborühma randomiseeritud uuringus osalejatest. Suukaudse kaltsiumi kasutamise keskmine muutus protsentides ravieelsega võrreldes oli Natpar'i kasutanud uuringus osalejatel -51,8% (standardhälve 44,6) võrreldes 6,5%-ga (standardhälve 38,5) platseeborühmas ($p < 0,001$). Peale selle vähenes 87%-l (73/84) Natpar'iga ravitud patsientidest suukaudse D-vitamiini aktiivse vormi kasutamine $\geq 50\%$ võrreldes 45%-ga (18/40) platseeborühmas.

2. uuring – RACE

2. uuring on kuus aastat kestev pikaajaline avatud jätku-uuring Natpar'i igapäevase subkutaanse annustamisega hüoparatüreoosiga uuringus osalejatele, kes olid lõpetanud varasemad uuringud Natpar'iga.

Uuringusse kaasati kokku 49 uuringus osalejat. Uuringus osalejad kasutasid annuseid 25 mikrogrammi, 50 mikrogrammi, 75 mikrogrammi või 100 mikrogrammi ööpäevas kuni ligikaudu 72 kuu jooksul (keskmiselt 2038 päeva [ligikaudu 5,6 aastat]). Minimaalselt kasutati Natpar'i 41 päeva ja maksimaalselt 2497 päeva (ligikaudu 6,8 aastat).

61,2% (30/49) uuringus osalejatest saavutas ravi lõpus esmase efektiivsuse tulemusnäitaja, mida määratleti albumiiniga korrigeeritud seerumi kogu kaltsiumisisalduse normaliseerumisena või püsimisena ravieelsel tasemel, ületamata normaalsete väärtuste ülempiiri; $\geq 50\%$ vähenemisena ravieelsega võrreldes või kaltsiumi toidulisandi tarbimisena ≤ 500 mg ööpäevas; ja $\geq 50\%$ vähenemisena ravieelsega võrreldes või kaltsitriooli toidulisandi tarbimisena $\leq 0,25$ µg ööpäevas.

Tulemused näitavad Natpar'i füsioloogiliste toimete püsimist 72 kuu jooksul, sealhulgas keskmiste albumiiniga korrigeeritud seerumi kaltsiumisisalduste (ravieelne n = 49, 2,09 (SD 0,174) mmol/l; 72 kuu möödumisel n = 38, 2,08 (SD 0,167) mmol/l) püsimist, seerumi fosfaadisalduse vähenemist (ravieelne n = 49, 1,56 (SD 0,188) mmol/l; 72 kuu möödumisel n = 36, 1,26 (SD 0,198) mmol/l) ja normaalse kaltsiumfosfaadi sisalduse ($< 4,4$ mmol²/l²) püsimist kõigil uuringus osalejatel (ravieelne n = 49, 72 kuu möödumisel n = 36).

Pikaajalisteks toimeteks olid kaltsiumi eritumise vähenemine uriiniga normaalse vahemikuni (ravieelne n = 48, 8,92 (SD 5,009) mmol ööpäevas; 72 kuu möödumisel n = 32, 5,63 (SD 3,207) mmol

ööpäevas) ja seerumi normaalsete kreatiniinisalduste stabiliseerumine (ravieelne $n = 49$, $84,7$ (SD $18,16$) $\mu\text{mol/l}$; 72 kuu möödumisel $n = 38$, $78,2$ (SD $18,52$) $\mu\text{mol/l}$). Lisaks püsis luu mineraalne tihedus normaalne.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Natpar'iga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta hüpoparatiireoosi korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

Ravimpreparaadil on tingimustega müügiluba. See tähendab, et selle ravimpreparaadi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid.

Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimpreparaadi kohta saadud uue teabe ja vajaduse korral ravimi omaduste kokkuvõtet ajakohastatakse.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Natpar'i farmakokineetika pärast selle subkutaanset manustamist reie piirkonda hüpoparatiireoosiga uuringus osalejatele vastas selle farmakokineetikale tervetel postmenopausaalsetel naistel, kellele manustati parathormooni reie ja kõhu piirkonda.

Imendumine

Subkutaanselt manustatava Natpar'i absoluutne biosaadavus oli 53%.

Jaotumine

Natpar'i jaotusmaht stabiilses olekus on pärast intravenooset manustamist 5,35 l.

Biotransformatsioon

In vitro ja *in vivo* uuringute kohaselt toimub Natpar'i kliirens eelkõige maksa kaudu ja neerude roll on vähem tähtis.

Eritumine

Maksas lõhustavad parathormooni katepsiinid. Neerudes toimub muutumatul kujul esineva parathormooni ja C-terminaalsete fragmentide kliirens glomerulaarse filtratsiooni teel.

Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

Parathormooni (rDNA) kasutamist hinnati avatud farmakokineetilises/farmakodünaamilises uuringus, milles 7 hüpoparatiireoosiga patsiendile manustati ühekordsete subkutaansete annustena 50 ja 100 mikrogrammi, jättes annuste vahele 7-päevase väljauhteintervalli.

Natpar'i maksimaalne plasmakontsentratsioon (keskmine $T_{\max}$) tekib 5 kuni 30 minuti jooksul ja teine, tavaliselt väiksem maksimumtase, 1 kuni 2 tunni pärast. Lõplik poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) oli 50- ja 100-mikrogrammise annuse puhul vastavalt 3,02 ja 2,83 tundi. Seerumi kaltsiumisisalduse maksimaalsed keskmised suurenemised, mis tekkisid 12 tunni pärast, olid 50- ja 100-mikrogrammise annuse puhul vastavalt ligikaudu 0,125 mmol/l ja 0,175 mmol/l.

Toime mineraalainete metabolismile

Ravi Natpar'iga suurendab hüpoparatiireoosiga patsientidel seerumi kaltsiumikontsentratsiooni annusega seotud viisil. Pärast parathormooni (rDNA) ühekordset süsti saavutati seerumi keskmine maksimaalne üldkaltsiumi sisaldus 10 kuni 12 tunni pärast. Kaltseemiline ravivastus püsib rohkem kui 24 tunni jooksul pärast manustamist.

Kaltsiumi eritumine uriiniga

Ravi Natpar'iga vähendab kaltsiumi eritumist uriiniga 3 kuni 6 tunni pärast 13 ja 23% (vastavalt 50- ja 100-mikrogrammise annuse korral) minimaalse tasemeni, mis taastub annustamiseelse tasemeni 16 kuni 24 tunni pärast.

Fosfaat

Pärast Natpar'i süstimist vähenevad seerumi fosfaadisaldused esimese 4 tunni jooksul proportsionaalselt PTH(1...84) sisaldustega ja püsivad 24 tundi pärast süsti.

D-vitamiini aktiivne vorm

Seerumi $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ sisaldus suureneb pärast Natpar'i ühekordse annuse manustamist maksimaalse tasemeni ligikaudu 12 tunni jooksul ja selle ravieelsele lähedane tase taastub 24 tunni möödumisel. 50-mikrogrammise annusega täheldatud $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ seerumisisalduste tõus oli suurem kui 100-mikrogrammise annusega täheldatud $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ seerumisisalduste tõus, ilmselt neerude ensüümi 25-hüdroksüvitamiin D-1-hüdroksülaasi otsese inhibeerimise tõttu seerumis sisalduva kaltsiumi poolt.

Eirirühmad

Maksafunktsiooni kahjustus

Hüpoparatiireosita isikute farmakokineetilises uuringus osales mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega (Child-Pugh' skoor 7–9 [klass B]) 6 meest ja 6 naist, keda võrreldi vastava normaalse maksafunktsiooniga rühmaga, milles oli 12 uuringus osalejat. Pärast ühekordset 100 mikrogrammi subkutaanset manustamist olid keskmise $C_{\max}$ -i ja ravieelse tasemega korrigeeritud $C_{\max}$ -i väärtused mõõduka kahjustusega uuringus osalejatel 18% kuni 20% suuremad kui normaalse funktsiooniga uuringus osalejatel. 2 maksafunktsiooni rühma vahel seerumi üldise kaltsiumikontsentratsiooni ja aja profiilides erinevusi ei olnud. Kerge või mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole Natpar'i annuse kohandamine vajalik. Raske maksakahjustusega patsientide kohta andmed puuduvad.

Neerufunktsiooni kahjustus

Farmakokineetikat pärast Natpar'i 100-mikrogrammise subkutaanse annuse manustamist hinnati 16 kahjustusega uuringus osalejale (kreatiniini kliirens (CL_{cr}) $> 80 \text{ ml/min}$) ja 16 uuringus osalejale, kellel oli neerukahjustus. PTH keskmine maksimaalne kontsentratsioon ($C_{\max}$) pärast 100 mikrogrammi parathormooni (rDNA) manustamist kerge kuni mõõduka neerufunktsiooni kahjustusega (CL_{cr} 30 kuni 80 ml/min) uuringus osalejatele oli ligikaudu 23% suurem kui normaalse neerufunktsiooniga uuringus osalejatel. PTH kontsentratsioon mõõdetuna $\text{AUC}_{0-\text{last}}$ ja ravieelse tasemega korrigeeritud $\text{AUC}_{0-\text{last}}$ -ga oli vastavalt ligikaudu 3,9% ja 2,5% kõrgem kui normaalse neerufunktsiooniga uuringus osalejatel.

Nende tulemuste põhjal ei ole kerge kuni mõõduka neerukahjustusega (kreatiniini kliirens 30 kuni 80 ml/min) patsientidel annuse kohandamine vajalik. Neerudialüüsi patsiente ei uuritud. Raske neerukahjustusega patsientide kohta andmed puuduvad.

Lapsed

Laste kohta farmakokineetilised andmed puuduvad.

Eakad

Natpar'i kliinilistes uuringutes ei osalenud piisavalt 65-aastaseid ja vanemaid patsiente, et määrata kindlaks võimalikke erinevusi nende ravivastuses võrreldes nooremate uuringus osalejatega.

Sugu

Uuringus REPLACE kliiniliselt olulisi soolisi erinevusi ei täheldatud.

Kaal

Annuse kohandamine kehakaalust lähtuvalt ei ole vajalik.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, mutageensuse, fertiilsusele avalduva toksilisuse ja üldise reproduktsioonitoksilisuse ning paikse talutavuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Rottidel, keda raviti Natpar'i süstidega üks kord ööpäevas 2 aasta jooksul, täheldati annusest sõltuvat ülemäärast luukoe moodustumist ja luukasvajate, sealhulgas osteosarkoomi suuremat esinemissagedust, tõenäoliselt tulenevalt mittegenotoksilisest mehhanismist. Erinevuste tõttu rottide ja inimeste luu füsioloogias ei ole nende leidude kliiniline asjakohasus teada. Osteosarkoome ei ole kliinilistes uuringutes täheldatud.

Natpar ei kahjustanud rottidel fertiilsust ega varast embrüo arengut, rottidel ja küülikutel embrüo ja loote arengut ega rottidel pre-/postnataalset arengut. Lakteerivate rottide piima eritub Natpar'i minimaalselt.

6 kuu jooksul üks kord ööpäevas subkutaanseid annuseid saanud ahvidel suurenes neerutuubulite mineralisatsiooni esinemissagedus ekspositsiooni tasemetel, mis ületasid 2,7-kordselt kliinilise ekspositsiooni tasemeid suurima annusega.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Pulber

naatriumkloriid

mannitool

sidrunhappe monohüdraat

naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks)

Lahusti

metakresool

süstevesi

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

Lahus pärast lahustamist

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud kuni 14 päeva jooksul külmkapis temperatuuril (2 °C...8 °C) ning 3 päeva jooksul temperatuuril kuni 25 °C.

Hoida manustamiskõlblikuks muudetud kolbampulli sisaldav pen-süstal tihedalt suletuna, valguse eest kaitstult.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida kolbampull kolbampulli hoidikus ja välispakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Kolbampulli hoidikus olev kahe kambriga klaasist kolbampull on valmistatud I tüüpi klaasist, millel on 2 bromobutüülkummist punnkorki, alumiiniumümbris ja bromobutüülkummist sulgur.

Natpar 25 mikrogrammi

Iga lillas kolbampulli hoidikus olev kolbampull sisaldab ühes kambris 350 mikrogrammi parathormooni (rDNA) pulbrit ja teises kambris 1000 mikroliitrit lahustit (vastab 14 annusele).

Natpar 50 mikrogrammi

Iga punases kolbampulli hoidikus olev kolbampull sisaldab ühes kambris 700 mikrogrammi parathormooni (rDNA) pulbrit ja teises kambris 1000 mikroliitrit lahustit (vastab 14 annusele).

Natpar 75 mikrogrammi

Iga hallis kolbampulli hoidikus olev kolbampull sisaldab ühes kambris 1050 mikrogrammi parathormooni (rDNA) pulbrit ja teises kambris 1000 mikroliitrit lahustit (vastab 14 annusele).

Natpar 100 mikrogrammi

Iga sinises kolbampulli hoidikus olev kolbampull sisaldab ühes kambris 1400 mikrogrammi parathormooni (rDNA) pulbrit ja teises kambris 1000 mikroliitrit lahustit (vastab 14 annusele).

Pakendi suurus: karbis on 2 kolbampulli.

Erinevate tugevuste tähistamiseks kasutatakse karbi/kolbampulli värvust:

25 mikrogrammi – lilla

50 mikrogrammi – punane

75 mikrogrammi – hall

100 mikrogrammi – sinine

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Parathormooni (rDNA) süstitakse kolbampulliga varustatud korduvkasutatava pen-süstlaga. Iga pen-süstalt võib kasutada ainult üks patsient. Igaks süstiks tuleb kasutada uut steriilset nõela. Kasutada tuleb 31 G x 8 mm pen-süstla nõelu. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist peab vedelik olema värvitu ja praktiliselt ilma võõrosakesteta; parathormooni (rDNA) ei tohi kasutada, kui manustamiskõlblikuks muudetud lahus on hägune või värvi muutnud või sisaldab nähtavaid osakesi.

Manustamiskõlblikuks muutmise ajal või järel MITTE LOKSUTADA; loksutamine võib põhjustada toimeaine lagunemise.

Enne korduvkasutatava pen-süstla kasutamist tuleb lugeda pakendi infolehel esitatud kasutusjuhendit.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower
Dublin 2
D02 HW68
Iirimaa
medinfoEMA@takeda.com

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1078/001

EU/1/15/1078/002

EU/1/15/1078/003

EU/1/15/1078/004

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 24. aprill 2017

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 26. veebruar 2025

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**
- E. ERIKOHUSTUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS**

A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Bioloogilis(t)e toimeaine(te) tootja(te) nimi (nimed) ja aadress(id)

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Dr.-Boehringer-Gasse 5-11
A-1121 Wien
Austria

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower
Dublin 2
D02 HW68
Iirimaa
medinfo@EMA@takeda.com

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud määruse (EÜ) nr 507/2006 artiklis 9, mille kohaselt peab müügiloa hoidja esitama ohutusaruanded iga 6 kuu järel.

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa moodulis 1.8.2 esitatud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

- **Müügiloajärgsed kohustused**

Müügiloa hoidja rakendab ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Müügiloa saamise järgne mittesekkuv ohutusuuring: pikaajaliste andmete kogumiseks kliinilise efektiivsuse ja ohutuse kohta esitab müügiloa hoidja uuringu tulemused NATPAR'iga ravitud hüoparatüreoosiga patsientide registrist pärinevate andmete põhjal. Müügiloa hoidja kogub andmeid kindlaksmääratud kliiniliste tulemusnäitajate (luu, pehme koe kaltsifitseerumised ja neerufunktsioon) kohta koos andmetega hüperkaltsiuria ja elukvaliteedi kohta.	Müügiloa hoidja kavandab perioodilises ohutuaruandes registri kohta regulaarsete edenemisaruannete esitamise.
Lõplik kliinilise uuringu aruanne esitatakse:	31. detsember 2035.

E. ERIKOHUSTUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS

Tingimusliku müügiloaga ja vastavalt EÜ määruse nr 726/2004 artiklile 14-a (4) rakendab müügiloa hoidja ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
NATPAR'i efektiivsuse ja ohutuse edasiseks kinnitamiseks kroonilise hüpoparatüreoosiga patsientide ravis, kelle haigust ei saa ainult tavaraviga piisavalt kontrolli all hoida, viib müügiloa hoidja läbi randomiseeritud, kontrolliga uuringu, milles võrreldakse kokkulepitud uuringuplaani kohaselt NATPAR'i tavaraviga ja alternatiivse annustamisega.	
Kliinilise uuringu aruanne esitatakse:	31.detsember 2026

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Natpar 25 mikrogrammi/annus süstelahuse pulber ja lahusti
Natpar 50 mikrogrammi/annus süstelahuse pulber ja lahusti
Natpar 75 mikrogrammi/annus süstelahuse pulber ja lahusti
Natpar 100 mikrogrammi/annus süstelahuse pulber ja lahusti
Parathormoon (rDNA)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks annus sisaldab pärast manustamiskõlblikuks muutmist 25 mikrogrammi parathormooni (rDNA) 71,4 mikrolitris lahuses.
Üks kolbampull sisaldab 350 mikrogrammi parathormooni (rDNA).

Üks annus sisaldab pärast manustamiskõlblikuks muutmist 50 mikrogrammi parathormooni (rDNA) 71,4 mikrolitris lahuses.
Üks kolbampull sisaldab 700 mikrogrammi parathormooni (rDNA).

Üks annus sisaldab pärast manustamiskõlblikuks muutmist 75 mikrogrammi parathormooni (rDNA) 71,4 mikrolitris lahuses.
Üks kolbampull sisaldab 1050 mikrogrammi parathormooni (rDNA).

Üks annus sisaldab pärast manustamiskõlblikuks muutmist 100 mikrogrammi parathormooni (rDNA) 71,4 mikrolitris lahuses.
Üks kolbampull sisaldab 1400 mikrogrammi parathormooni (rDNA).

3. ABIAINED

Naatriumkloriid, mannitool, sidrunhappe monohüdraat, metakresool, naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks), süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber ja lahusti

2 kolbampulli kolbampullide hoidikutes

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Subkutaanne.

Kasutada koos segisti, Natpar'i pen-süstla ja pen-süstla nõeltega

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

Kolbampullis segatud ravim visata ära 14 päeva möödumisel.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Hoida kolbampull kolbampulli hoidikus ja välispakendis, valguse eest kaitstult

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE
--

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch, Block 2 Miesian Plaza, 50 – 58 Baggot Street Lower, Dublin 2, D02 HW68, Iirimaa.

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1078/001

EU/1/15/1078/002

EU/1/15/1078/003

EU/1/15/1078/004

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

Natpar 25
Natpar 50
Natpar 75
Natpar 100

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

KOLBAMPULLI HOIDIKU ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Natpar 25 mikrogrammi/annus süstelahuse pulber
Natpar 50 mikrogrammi/annus süstelahuse pulber
Natpar 75 mikrogrammi/annus süstelahuse pulber
Natpar 100 mikrogrammi/annus süstelahuse pulber
Parathormoon (rDNA)
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

MEELDETULETUSKAARDI TEKST (sisaldub pakendis)
--

Enne segamist kinnitada nõel
Vt kasutusjuhendit

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Natpar 25 mikrogrammi/annus süstelahuse pulber ja lahusti
Natpar 50 mikrogrammi/annus süstelahuse pulber ja lahusti
Natpar 75 mikrogrammi/annus süstelahuse pulber ja lahusti
Natpar 100 mikrogrammi/annus süstelahuse pulber ja lahusti
parathormoon

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Natpar ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Natpar'i kasutamist
3. Kuidas Natpar'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Natpar'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave
7. Kasutusjuhend

1. Mis ravim on Natpar ja milleks seda kasutatakse

Mis on Natpar?

Natpar on hormoonasendusravi kõrvalkilpnäärmete alatalitlusega (ehk hüoparatiireosiga) täiskasvanutele.

Hüoparatiireos on haigus, mis on põhjustatud kaelas asuvate kõrvalkilpnäärmete poolt produtseeritava parathormooni madalast tasemest. See hormoon reguleerib kaltsiumi ja fosfaatide sisaldust veres ja uriinis.

Kui teie vere parathormooni sisaldused on liiga madalad, võib teil olla madal vere kaltsiumisisaldus. Madal kaltsiumisisaldus võib põhjustada sümptomeid paljudes kehaosades, sealhulgas luudes, südames, nahas, lihastes, neerudes, ajus ja närvides. Madala kaltsiumisisalduse sümptomite loetelu vt lõik 4.

Natpar on parathormooni sünteetiline vorm, mis aitab hoida teie vere ja uriini kaltsiumi- ja fosfaadisisalduse normaalsel tasemel.

2. Mida on vaja teada enne Natpar'i kasutamist

Natpar'i ei tohi kasutada

- kui olete parathormooni või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui saate või olete saanud luustiku kiiritusravi;

- kui teil on luuvähk või muu, luudesse levinud vähk;
- kui teil on suurenenud luuvähi, osteosarkoomi tekkimise risk (näiteks kui teil on Pageti tõbi või muu luuhaigus);
- kui vereanalüüs näitab, et teil on seletamatu luukoe aluselise fosfataasi sisalduse suurenemine;
- kui teil on pseudohüpoparatiireoos, mis on haruldane seisund, mille korral keha ei reageeri adekvaatselt kehas produtseeritud parathormoonile.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Natpar'i kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Ravi ajal Natpar'iga võib teil tekkida kõrvaltoimeid seoses vere madala või kõrge kaltsiumisisaldusega (neid kõrvaltoimeid vt lõik 4).

Neid toimeid võib esineda tõenäolisemalt:

- ravi alustamisel Natpar'iga;
- Natpar'i annuse muutmisel;
- pärast mõne igapäevase süsti vahelejäämist;
- pärast Natpar'i kasutamise lühiajalist katkestamist või lõpetamist.

Teile võidakse anda täiendavaid ravimeid nende kõrvaltoimete raviks või ennetamiseks või teil võidakse paluda lõpetada mõningate kasutatavate ravimite kasutamine. Need ravimid on muu hulgas kaltsium või D-vitamiin.

Raskete sümptomite korral võib teie arst määrata teile lisaravi.

Teie arst kontrollib teie kaltsiumisisaldusi. Teil võib osutuda vajalikuks muuta Natpar'i annust või katkestada mõneks ajaks Natpar'i süstide tegemine.

Analüüsid ja kontrollimised

Teie arst kontrollib teie ravivastust:

- ravi alustamise esimese 7 päeva jooksul ja
- teie annuse muutmisel.

Selleks kasutatakse analüüse teie vere või uriini kaltsiumisisalduse mõõtmiseks. Teie arst võib anda teile juhise muuta kasutatava kaltsiumi või D-vitamiini kogust (ükskõik millises vormis, sealhulgas kaltsiumirikkad toiduained).

Kui teil on neerukivid, pidage enne Natpar'i kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Lapsed ja noorukid

Natpar'i ei tohi kasutada lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta.

Muud ravimid ja Natpar

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, sealhulgas:

- digoksiin ehk digitaalis (südameravim);
- osteoporoosiravimid bisfosfonaadid, näiteks alendroonhape;
- ravimid, mis võivad mõjutada teie vere kaltsiumisisaldust, näiteks liitium või mõned uriinikoguse suurendamiseks kasutatavad ravimid (diureetikumid).

Rasedus, imetamine ja viljakus

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga. Natpar'i kasutamise ohutuse kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Natpar eritus rottide piima, kuid ei ole teada, kas Natpar erituks inimese rinnapiima.

Teie arst otsustab, kas peaksite alustama ravi Natpar'iga. Teie arst otsustab ka, kas peaksite jätkama ravimi kasutamist, kui rasestute või alustate imetamist selle kasutamise ajal.

Ei ole teada, kas Natpar mõjutab fertiilsust.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Natpar ei mõjuta teie autojuhtimise või masinate kasutamise võimet. Kuid hüpoparatiireoos ise võib mõjutada teie keskendumisvõimet. Kui teie keskendumisvõime on halvenenud, ärge juhtige autot ega käsitsege masinaid kuni keskendumisvõime paranemiseni.

Natpar sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba".

3. Kuidas Natpar'i kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Teie arst või meditsiiniõde annab teile väljaõppe Natpar'i pen-süstla kasutamiseks.

Natpar'i manustatakse üks kord ööpäevas subkutaanse (nahaaluse) süstina, kasutades ravimi süstimiseks pen-süstalt.

Natpar'i korduvkasutatavat pen-süstalt nimetatakse selles infolehes Natpar'i pen-süstlaks või pen-süstlaks.

Annus

Natpar'i soovitatav algannus on 50 mikrogrammi ööpäevas.

- Teie arst võib vereanalüüsi tulemuse põhjal alustada teie ravi annusega 25 mikrogrammi ööpäevas.
- 2 kuni 4 nädala möödumisel võib teie arst annust kohandada.

Natpar'i annus on individuaalselt erinev. Individuaalne vajadus võib olla 25 kuni 100 mikrogrammi Natpar'i ööpäevas.

Arst võib anda teile juhise võtta Natpar'i kasutamise ajal teisi ravimeid, näiteks kaltsiumi toidulisandeid või D-vitamiini. Arst ütleb teile, kui palju peaksite ravimit ööpäevas kasutama.

Kuidas pen-süstalt kasutada

Enne pen-süstla kasutamist lugege **lõiku 7 „Kasutusjuhend“**.

Ärge kasutage pen-süstalt, kui lahus on hägune või muutnud värvi või sisaldab nähtavaid osakesi.

Enne pen-süstla esmakordset kasutamist tuleb ravimi komponendid kokku segada.

Pärast ravimi komponentide kokkusegamist on Natpar'i pen-süstal kasutamiseks valmis ja võite süstida ravimi reie piirkonda naha alla. Süstige järgmisel päeval teise reide ja jätkake süstimist vaheldumisi.

Natpar'i annuse saamisel on iga kord tungivalt soovitatav märkida üles ravimi nimetus ja partii number, et kasutatud ravimipartiid oleksid registreeritud.

Kui kaua kasutada

Jätkake Natpar'i kasutamist seni, kuni arst seda teile määrab.

Kui te kasutate Natpar'i rohkem, kui ette nähtud

Kui süstite kogemata ööpäevas rohkem kui ühe Natpar'i annuse, võtke kohe ühendust oma arsti või apteekriga.

Kui te unustate Natpar'i kasutada

Kui unustate Natpar'i kasutada (või ei saa seda oma tavalisel ajal süstida), tehke oma süst niipea kui võimalik, kuid ärge süstige ühel päeval mitut annust.

Võtke järgmine Natpar'i annus järgmisel päeval tavalisel ajal. Kui teil on madala vere kaltsiumisisalduse nähud, võite vajada kaltsiumi toidulisandite tarbimise suurendamist; sümptomeid vt lõik 4.

Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Natpar'i kasutamise

Kui soovite ravi Natpar'iga lõpetada, arutage seda oma arstiga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tõsised kõrvaltoimed

Natpar'i kasutamisel võib esineda järgmisi potentsiaalselt tõsiseid kõrvaltoimeid:

- Väga sage: vere kõrge kaltsiumisisaldus, mis võib sagedamini tekkida ravi alustamisel Natpar'iga.
- Väga sage: vere madal kaltsiumisisaldus; see võib tekkida sagedamini, kui lõpetate järsult ravi Natpar'iga.

Allpool on loetletud kõrge või madala kaltsiumisisaldusega seotud sümptomid. Ükskõik millise nimetatud kõrvaltoime tekkimisel võtke kohe ühendust oma arstiga.

Muud kõrvaltoimed

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10st):

- peavalud^{*,†}
- naha kipitus ja tuimus[†]
- kõhulahtisus^{*,†}
- iiveldus ja oksendamine^{*}
- liigesevalu^{*}

- lihasspasmid[†]

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10st):

- närvilisus või ärevustunne[†]
- unehäired (unisus päeva jooksul või öised unehäired)*
- kiire või ebaühtlane südametegevus*,[†]
- kõrge vererõhk*
- köha[†]
- kõhuvalu*
- lihaste tõmbused või krampid[†]
- lihasevalu[†]
- kaelavalu[†]
- käsivarre- ja säärevalu
- uriini kaltsiumisisalduse tõus*
- sage urineerimisvajadus[†]
- kurnatus ja jõuetus*
- valu rinnus
- punetus ja valu süstekohal
- janu*
- Natpar'i vastaste antikehade tekkimine (teie immuunsüsteemis)
- arst võib näha vereanalüüsis D-vitamiini ja magneesiumisisalduse langust[†]

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- allergilised reaktsioonid (ülitundlikkus), näiteks: näo, huulte, suu või keele turse; hingamisraskused; sügelus; lööve; nõgestõbi
- krampihood, mis tulenevad vere madalast kaltsiumisisaldusest[†]

* Need kõrvaltoimed võivad olla seotud vere kõrge kaltsiumisisaldusega.

[†] Need kõrvaltoimed võivad olla seotud vere madala kaltsiumisisaldusega.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Natpar'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud kolbampullil ja karbil pärast „Kõlblik kuni/EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Enne segamist

- Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).
- Mitte lasta külmuda.
- Hoida kolbampull kolbampulli hoidikus ja välispakendis valguse eest kaitstult.

Pärast segamist

- Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).
- Mitte lasta külmuda.

- Hoida süstelahusega kolbampulli sisaldav pen-süstal tihedalt suletuna. Hoida valguse eest kaitstult.
- Ärge kasutage seda ravimit kauem kui 14 päeva pärast selle segamist.
- Ärge kasutage seda ravimit, kui seda ei ole õigesti säilitatud.
- Enne oma Natpar'i pen-süstlale uue nõela kinnitamist veenduge, et lahus on selge ja värvitu. Lahus võib sisaldada väikesi mulle. Ärge kasutage seda ravimit, kui see on muutunud häguseks, on muutnud värvi või sisaldab nähtavaid osakesi.

Ärge visake ravimeid olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Natpar sisaldab

Toimeaine on parathormoon (rDNA).

See on saadaval kolbampullis 4 erineva tugevusena (iga kolbampull sisaldab 14 annust):

Natpar 25 mikrogrammi

Üks annus sisaldab pärast manustamiskõlblikuks muutmist 25 mikrogrammi parathormooni 71,4 mikrolitris lahuses.

Natpar 50 mikrogrammi

Üks annus sisaldab pärast manustamiskõlblikuks muutmist 50 mikrogrammi parathormooni 71,4 mikrolitris lahuses.

Natpar 75 mikrogrammi

Üks annus sisaldab pärast manustamiskõlblikuks muutmist 75 mikrogrammi parathormooni 71,4 mikrolitris lahuses.

Natpar 100 mikrogrammi

Üks annus sisaldab pärast manustamiskõlblikuks muutmist 100 mikrogrammi parathormooni 71,4 mikrolitris lahuses kohta.

Teised koostisosad kolbampullis (kõigi tugevuste puhul) on:

Pulbris:

- naatriumkloriid
- mannitool
- sidrunhappe monohüdraat
- naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks)

Lahustis:

- metakresool
- süstevesi

Kuidas Natpar välja näeb ja pakendi sisu

Iga Natpar'i kolbampull sisaldab ravimi pulbrit koos lahustiga süstelahuse valmistamiseks. Kolbampull on klaasist, selle otsas on kummitihend. Kolbampull on plastmassist kolbampulli hoidikus.

Natpar on saadaval pakendina, milles on 2 kolbampulli kolbampullide hoidikutes.

Teie ravimi Natpar tugevust näitab karbi/kolbampulli värv:

Natpar 25 mikrogrammi/annus
Lilla kolbampull.

Natpar 50 mikrogrammi/annus
Punane kolbampull.

Natpar 75 mikrogrammi/annus
Hall kolbampull.

Natpar 100 mikrogrammi/annus
Sinine kolbampull.

Müügiloa hoidja ja tootja

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower
Dublin 2
D02 HW68
Iirimaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium NV
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Lietuva

Takeda, UAB
Tel: +370 521 09 070
medinfoEMEA@takeda.com

България

Такеда България ЕООД
Тел.: +359 2 958 27 36
medinfoEMEA@takeda.com

Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium NV
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 234 722 722
medinfoEMEA@takeda.com

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel.: +36 1 270 7030
medinfoEMEA@takeda.com

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf: +45 46 77 10 10
medinfoEMEA@takeda.com

Malta

Drugsales Ltd
Tel: +356 21419070
safety@drugsalesltd.com

Deutschland

Takeda GmbH
Tel: +49 (0)800 825 3325
medinfoEMEA@takeda.com

Nederland

Takeda Nederland B.V.
Tel: +31 20 203 5492
medinfoEMEA@takeda.com

Eesti

Takeda Pharma OÜ
Tel: +372 6177 669
medinfoEMEA@takeda.com

Norge

Takeda AS
Tlf: +47 800 800 30
medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα

Takeda ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

Österreich

Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 800-20 80 50
medinfoEMEA@takeda.com

España

Takeda Farmacéutica España, S.A.
Tel: +34 917 90 42 22
medinfoEMEA@takeda.com

France

Takeda France SAS
Tél: + 33 1 40 67 33 00
medinfoEMEA@takeda.com

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 377 88 96
medinfoEMEA@takeda.com

Ireland

Takeda Products Ireland Ltd
Tel: 1800 937 970
medinfoEMEA@takeda.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMEA@takeda.com

Italia

Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601
medinfoEMEA@takeda.com

Κύπρος

A.POTAMITIS MEDICARE LTD
Τηλ: +357 22583333
a.potamitismedicare@cytanet.com.cy

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
medinfoEMEA@takeda.com

Polska

Takeda Pharma Sp. z o.o.
Tel.: +48223062447
medinfoEMEA@takeda.com

Portugal

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel: + 351 21 120 1457
medinfoEMEA@takeda.com

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenija

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.
Tel: + 386 (0) 59 082 480
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenská republika

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 (2) 20 602 600
medinfoEMEA@takeda.com

Suomi/Finland

Takeda Oy
Puh/Tel: 0800 774 051
medinfoEMEA@takeda.com

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel: 020 795 079
medinfoEMEA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0) 3333 000 181
medinfoEMEA@takeda.com

Infoleht on viimati uuendatud

Ravim on saanud tingimusliku heakskiidu.

See tähendab, et selle ravimi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid.

Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimi kohta saadud uue teabe ja vajadusel ajakohastatakse seda infolehte.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

7. Kasutusjuhend

Selle juhendi eesmärk on aidata teil oma Natpar'i pen-süstalt ette valmistada, sellega süstida ja seda säilitada.

Käesolev juhend koosneb 5 sammust

Tutvumine Natpar'i pen-süstla osadega ja ravimiga Natpar
Natpar'i ettevalmistamine ja segamine
Natpar'i pen-süstla ettevalmistamine
Igapäevase annuse manustamine
Kuidas oma ravimit säilitada

Kui vajate mingil ajal abi, võtke ühendust oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Võite ka ühendust võtta Takeda'ga e-posti aadressil medinfoEMEA@takeda.com.

Mida on vaja enne alustamist teada

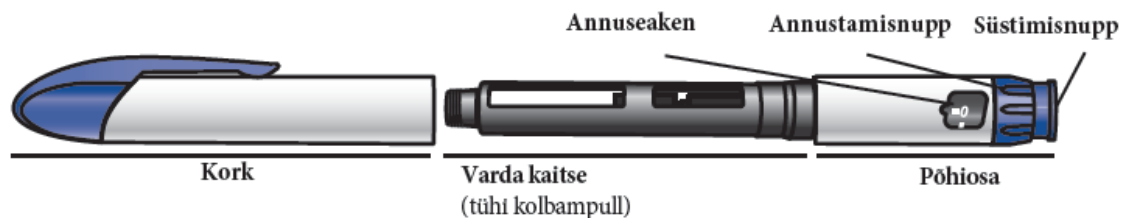
- ÄRGE kasutage oma Natpar'i pen-süstalt enne, kui teie arst või meditsiiniõde on teile näidanud, kuidas seda kasutada.
- Lugege seda kasutusjuhendit iga kord, kui segate ravimit, valmistate ette pen-süstalt või süstite, et mitte ükski samm kogemata vahele ei jääks.
- Iga päev tuleb kinnitada pen-süstlale uus nõel.
- Iga 14 päeva järel tuleb valmistada ette uus kolbampull.
- ÄRGE kasutage seda ravimit, kui see on muutunud häguseks, on muutnud värvi või sisaldab nähtavaid osakesi.
- Hoidke kolbampulli alati külmkapis (2 °C...8 °C).
- ÄRGE laske kolbampullil külmuda.
- ÄRGE kasutage kolbampulli pärast külmumist.
- Visake ära kõik rohkem kui 14 päeva vanused segatud kolbampullid.
- Võtke iga päev ainult üks annus.
- Natpar'i pen-süstla puhastamiseks pühkige seda väljastpoolt niiske lapiga. ÄRGE asetage pen-süstalt vette ning ärge peske ega puhastage seda ükskõik millise vedelikuga.
- Visake kasutatud Natpar'i kolbampull ja kasutatud nõelad ära oma arsti, apteekri või meditsiiniõe juhiste kohaselt.
- Teie Natpar'i pen-süstalt võib korduvalt kasutada kuni 2 aastat.

Tutvumine Natpar'i pen-süstla osadega ja ravimiga Natpar

Tutvuge Natpar'i pen-süstla osadega

Teie Natpar'i pen-süstla osad

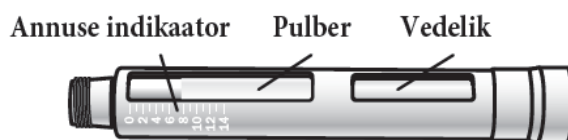
Märkus. Varda kaitse (tühi kolbampull) kaitseb varrast transportimise ajal. Kui olete valmis pen-süstalt kasutama, visake varda kaitse ära.



Teie Natpar'i kolbampull

Teie Natpar'i kolbampull sisaldab ravimi pulbrit ja lahustit pulbri segamiseks. Enne Natpar'i pen-süstla kasutamist peate kokku segama kolbampullis oleva pulbri ja lahusti.

- Igas kolbampullis on 14 annust.
- Annuse indikaator näitab kolbampulli jäänud annuste arvu.



Muud vajalikud tarvikud:

Märkus. Alkoholiga immutatud lappe, süstenõelu ega torkekindlat konteinerit pakendis ei ole. Ravimiampulli arvestuskaart asub selles kasutusjuhendis.

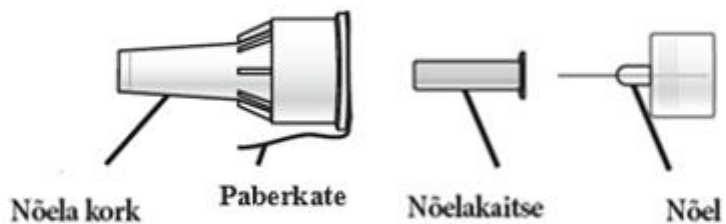


Ravimi kolbampulli
arvestuskaart

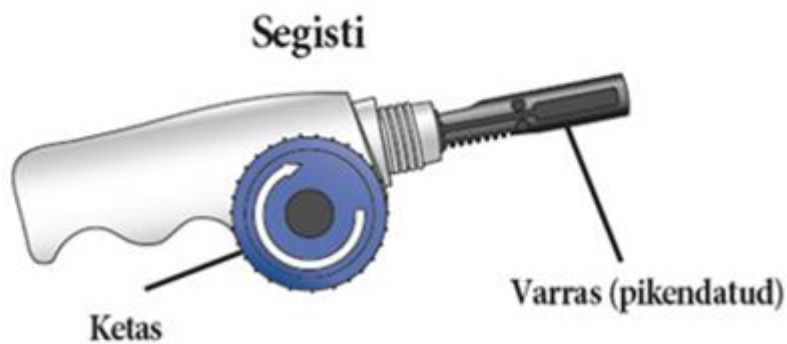
Kasutage
süstimispiirkonna
puhastamiseks alkoholiga
immutatud lappi



Ühekordselt kasutatav nõel (detailid)



(Torkekindla
konteineri näide)



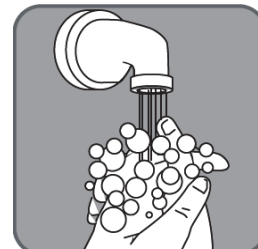
Natpar'i ettevalmistamine ja segamine

Enne kasutamist peate Natpar'i segama. Segatud ravimit võib kasutada kuni **14** süstiks (**14** annust).

Kui kasutate Natpar'i esmakordselt ise, annab teie arst või õde teile juhised Natpar'i kolbampulli segamiseks.

1. Annuse süstimiseks valmistumisel võtke Natpar'i kolbampull külmkapist välja.

Märkus: kolbampulli tuleb hoida alati külmkapis, välja arvatud ravimi ettevalmistamise ja süstimise ajal.



- Peske ja kuivatage käed.
- Pange vajalikud tarvikud valmis, sealhulgas:
 - segisti
 - külmkapist võetud uus Natpar'i kolbampull
 - uus ühekordselt kasutatav pen-süstla nõel
 - torkekindel teravate esemete konteiner
 - pliiats või pastapliiats kolbampulli segamise kuupäevade ülesmärkimiseks
 - ravimi kolbampulli arvestuskaart (asub selles kasutusjuhendis)
 - Natpar'i pen-süstal ravimi süstimiseks
 - see kasutusjuhend

2. Märkige oma ravimi kolbampulli arvestuskaardile kuupäevad.

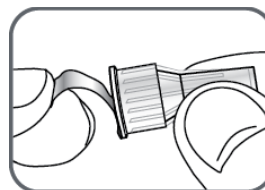
Ravimi kolbampulli arvestuskaart

Juhised:

- Kirjutage reale „**Segamise kuupäev**” tänane kuupäev.
- Kirjutage reale „**Visata ära**” tänasest **14** päeva hilisem kuupäev (sama nädalapäev 2 nädalat hiljem).
- Visake oma kolbampull „**Visata ära**” kuupäeval ära, isegi kui kolbampullis on veel ravimit. **Ärge** kasutage oma kolbampulli „**Visata ära**” kuupäeval.
- Uue kolbampulli segamiseks **tuleb** kinnitada pen-süstlale nõel.

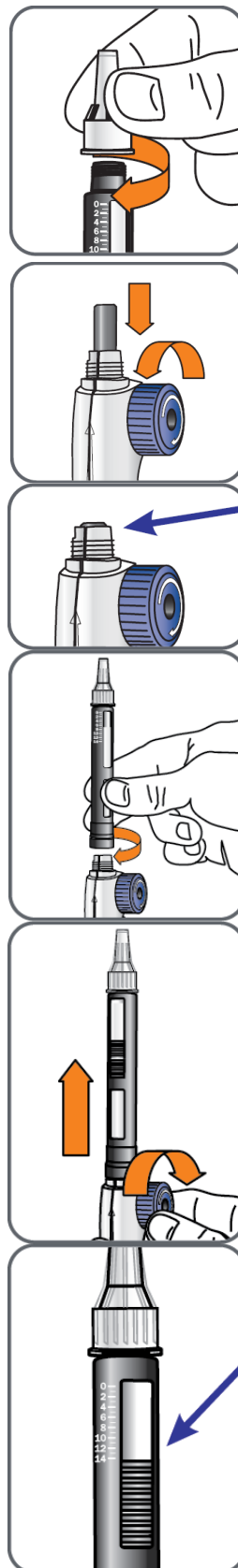
1. kolbampull	
Segamise kuupäev:	___/___/___
Visata ära:	___/___/___ (sama nädalapäev 2 nädala pärast)
2. kolbampull	
Segamise kuupäev:	___/___/___
Visata ära:	___/___/___ (sama nädalapäev 2 nädala pärast)

3. Eemaldage nõela korgilt paberkaate.



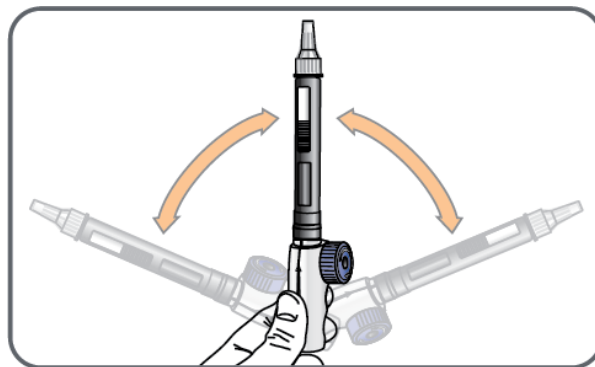
4. **Keerake pen-süstal päripäeva kolbampullile.**

- Veenduge, et pen-süstal oleks kolbampullis otse ja tihedalt (nõela korki laiem ots peab puudutama kolbampulli „õlga“).
 - **Ärge** eemaldage nõela korki ega kaitset enne, kui olete valmis ravimit süstima.
5. Keerake segisti ketast vastupäeva varda tagasi keeramiseks, kui see ei ole juba sees.
- Veenduge, et segistis olev varras näeb välja selliselt (täielikult sisse tõmmatud).
6. Keerake Natpar'i kolbampull päripäeva segistile.
- Pen-süstla nõel peab olema kindlalt kinni.
7. **Hoides nõela korki ülespidi**, keerake ketast aeglaselt päripäeva, kuni kolbampullis olevad punnkorgid enam ei liigu **ja ketas pöörleb vabalt**.
- Hoidke nõela suunaga üles.
 - **ÄRGE** hoidke segistit nurga all.
8. Veenduge, et punnkorgid näevad välja selliselt ja püsivad koos.



9. Hoidke segistit koos selle külge kinnitatud kolbampulliga, nõel ülespidi, ja liigutage kolbampulli **ettevaatlikult** ligikaudu 10 korda küljelt küljele (kella 9 suunalt kella 3 suunani) kolbampullis sisalduva **pulbri lahustamiseks**.

- **ÄRGE** loksutage kolbampulli.
- Veenduge, et nõel on ülespidi.
- Asetage segisti koos selle külge kinnitatud kolbampulliga lauale ja oodake 5 minutit, kuni pulber täielikult lahustub.

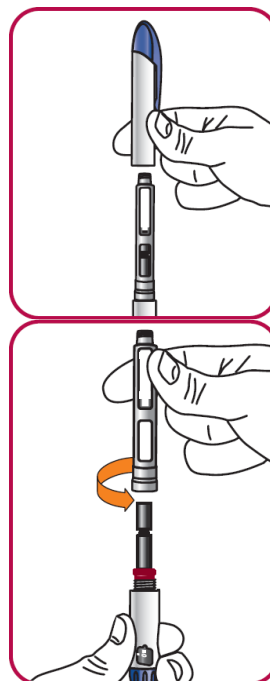


Kontrollige lahust alati **enne igapäevase annuse süstimist**. Kui lahus on 5 minuti möödudes hägune, sisaldab nähtavaid osakesi või ei ole värvitu, **ärge seda ravimit kasutage. Võtke ühendust oma arsti, apteekri või meditsiiniõega**. Väikeste mullide sisaldumine on normaalne.

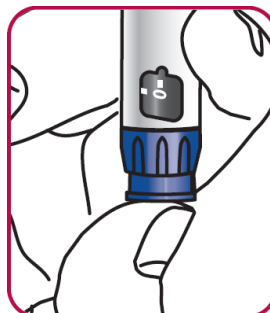
Natpar'i pen-süstla ettevalmistamine

Natpar'i pen-süstalt valmistate ette **iga 14 päeva järel**.

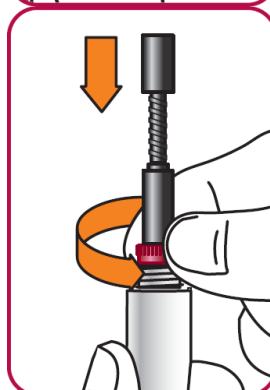
1. Võtke pen-süstal kätte ja eemaldage kork. Pange kork ära, et seda hiljem kasutada.
2. Keerake varda kaitse (**tühi kolbampull**) või tühi ravimi kolbampull vastupäeva lahti ja visake see torkekindlasse konteinerisse.



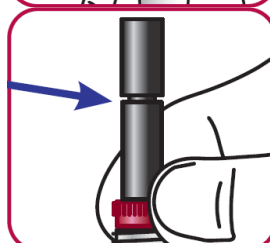
3. Vajutage süstimisnuppu. „0” peaks joonduma sälguga annuseaknas. Kui “0” ei joonu, vajutage süstimisnuppu kuni selle joondumiseni.



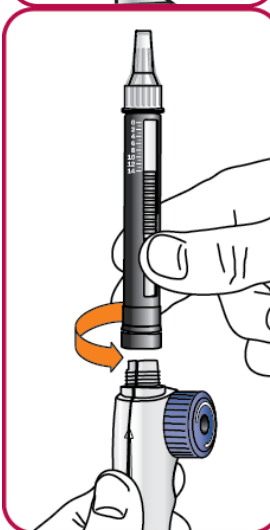
4. Langetage varras. Kui varras on väljas, keerake tumepunast võru vastupäeva selle langetamiseks. Ärge pingutage võru liigselt.



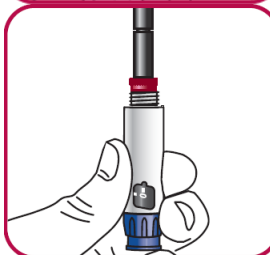
5. Kontrollige varrast. Õiges asendis on selles väike vahe.



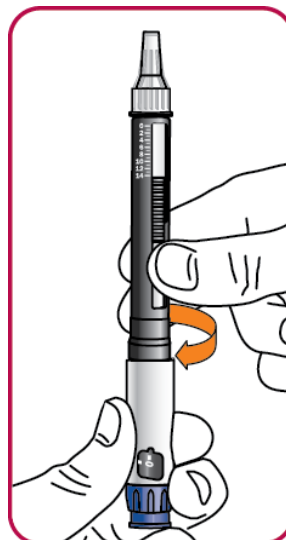
6. Keerake kolbampull segistilt vastupäeva lahti ja asetage segisti lauale.



7. Kinnitage kolbampull pen-süstlale. Võtke pen-süstla põhiosa kätte ja hoidke seda, varras ülespidi.

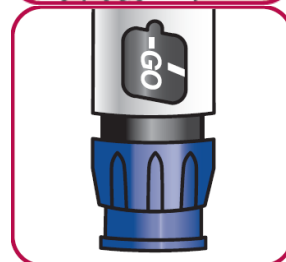


8. Hoides kolbampulli, nõela kork ülespidi, keerake kolbampull päripäeva pen-süstlale, kuni kolbampulli ja pen-süstla vahel ei ole vahet.

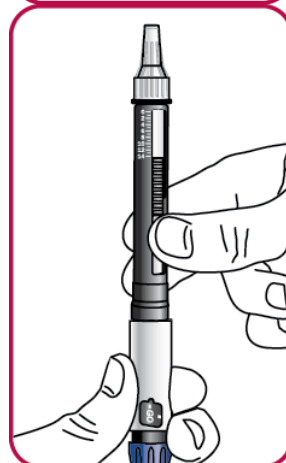


9. **Natpar'i pen-süstla eeltäitmine.**

Keerake annustamisnuppu päripäeva, kuni „GO” (Mine) joondub annuseaknas oleva sälguga.

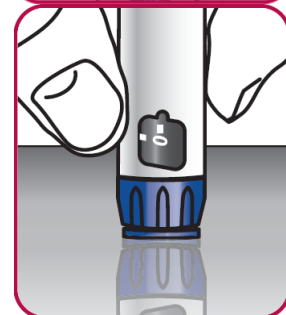


10. Hoidke pen-süstla nõela kork ülespidi.



11. Vajutage süstimisnuppu vastu lamedat pinda, näiteks lauaplaati, kuni „0” joondub annuseaknas oleva sälguga.

- 1 või 2 vedelikutilga ilmumine nõelale selles etapis on normaalne.
- **Ärge** eemaldage ravimi kolbampulli pen-süstlalt enne „**Visata ära**” kuupäeva või kolbampulli tühjenemist.
- Eeltäitke pen-süstal iga uue kolbampulli puhul ainult **ühel** korral.



Igapäevase annuse manustamine

MÄRKUS. Niipea kui olete lõpetanud ravimi segamise ja pen-süstla ettevalmistamise ning kui pen-süstla küljes on nõel, jätkake sammust „Enne igapäevase annuse süstimist” (selle lõigu 6. samm) juhistega oma Natpar'i pen-süstlaga süstimiseks.

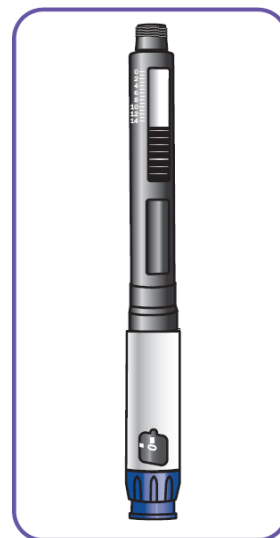
Kui vajate mistahes ajal abi, küsige nõu oma arstilt või meditsiiniõelt.

1. Peske ja kuivatage käed.
2. Pange vajalikud tarvikud valmis, sealhulgas:
 - külmkapist võetud Natpar'i pen-süstal
 - uus ühekordselt kasutatav pen-süstla nõel
 - torkekindel teravate esemete konteiner
 - alkoholiga immutatud lapp

Märkus: segatud kolbampulli tuleb hoida alati pen-süstlas külmkapis, välja arvatud ravimi ettevalmistamise ja süstimise ajal.

3. **Kontrollige kolbampulli.**

Eemaldage Natpar'i pen-süstlalt kork. Selles peaks olema segatud kolbampull.



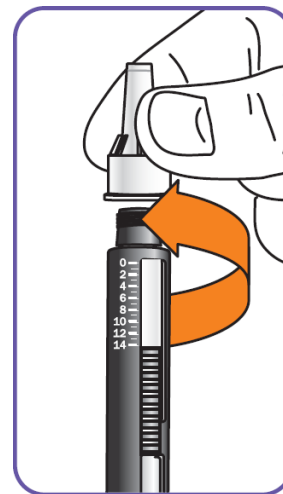
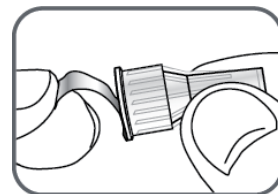
4. Enne uue nõela kinnitamist pen-süstlale veenduge:
 - Et lahus on selge, **värvitu** ja ilma nähtavate osakesteta. Väikeste mullide sisaldumine on normaalne.
Ärge kasutage seda ravimit, kui lahus ei ole selge või värvitu või nähtavate osakesteta.
Võtke ühendust oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Peate valmistama ette uue Natpar'i kolbampulli, kui:

- Pen-süstlasse ei ole jäänud ravimit (annuseloenduri näit on „0“)
või
- On saabunud „**Visata ära**” kuupäev (vt ravimi kolbampulli arvestuskaarti).

5. Uue nõela kinnitamine.

- Eemaldage nõela korgilt paberkate.
- Hoidke Natpar'i kolbampulli kindlalt ja ülespidi.
- Hoides nõela korki otse, keerake see kindlalt päripäeva kolbampullile (nõela korki ots peab puudutama kolbampulli „õlga“).
- Jätke nõelale kork peale.



6. Enne oma igapäevase annuse süstimist.

- ÄRGE kasutage kolbampulli pärast külmumist.
- Visake ära kõik segatud pen-süstlad, millel on saabunud „**Visata ära**” kuupäev (vt ravimi kolbampulli arvestuskaarti).

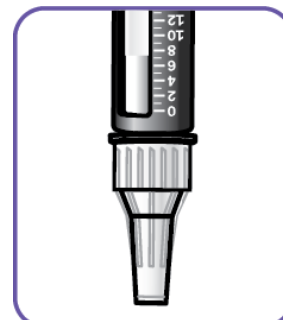
7. Pühkige süstimispiirkonda reiel alkoholiga immutatud lapiga. Süstige iga päev erinevasse reide.



- Veenduge, et nõela kork oleks sammudes 8 kuni 17 alati suunatud alla.

8. Hoidke Natpar'i pen-süstla otse alla suunatud nõela korgiga.

- Jätke nõel alaspidi kuni süstimise lõpuni.



9. Hoidke pen-süstalt selliselt, et näete annuseakent.



10. Keerake annustamisnuppu kuni tähise „GO” joondumiseni annuseaknas sisalduva sälguga. **Ärge** keerake annustamisnuppu tähisest „GO” edasi.

- **Kui annustamisnuppu on raske keerata**, ei pruugi piisavalt vedelikku alles olla. Kontrollige kolbampullil olevalt **annuse indikaatorilt**, kas annuseid on veel alles, või kontrollige **ravimi kolbampulli arvestuskaardi „Visata ära“** kuupäeva, veendumaks et 14 päeva ei ole möödunud.

11. Koputage kolbampullile ettevaatlikult 3 **kuni 5** korda. See viib võimalikud õhumullid nõelast eemale.

12. **Valmistage pen-süstla nõel süstimiseks ette.**

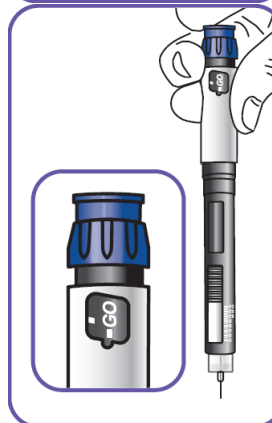
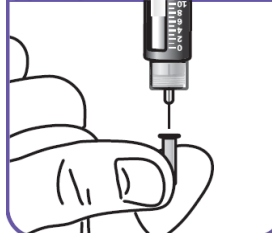
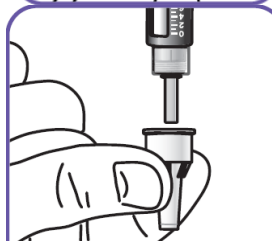
Tõmmake ilma lahtikeeramata

- nõelakork otse pealt ära ja asetage see kõrvale.
- Seejärel tõmmake nõela kaitse ära ja visake ära.

13. Hoidke pen-süstalt selliselt, et näeksite annuseaknas tähist „GO”, kui pen-süstla nõel on alla suunatud.

14. **Enne** ravimi süstimist lugege sammud 15, 16 ja 17 hoolikalt läbi.

15. Sisestage nõel lõpuni reide (võite pigistada nahavoldi sõrmede vahele, kui teie arst või meditsiiniõde on andnud sellise juhise). Veenduge, et näete aknas tähist „GO”.



16. Vajutage süstimisnuppu, kuni „0” joondub sälguga annuseaknas. Peaksite nägema ja tundma annustamisnupu tagasipöördumist asendisse „0”. **Lugege aeglaselt 10-ni.**



Tähtis märkus süstimise kohta:

Alaannustamise vältimiseks peate PÄRAST süstimisnupu vajutamist hoidma nõela nahas 10 sekundit.

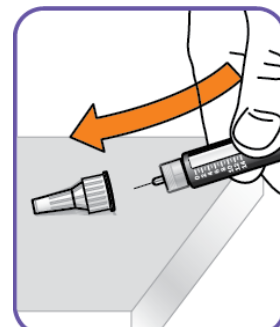


17. Tõmmake nõel reiest otse välja.

- 1 või 2 vedelikutilga ilmumine nõelale selles etapis on normaalne.
- Kui arvate, et te ei saanud täielikku annust, ärge võtke teist annust. Helistage oma arstile. Te võite vajada täiendavalt kaltsiumit ja D-vitamiini.

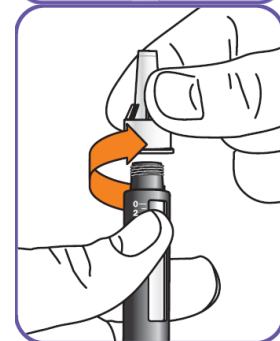
18. Pange lahtisele nõelale suur nõelakork tagasi peale kasutades kühveldamisvõtet.

- Veenduge, et nõel on lõpuni korgisse surutud.



19. Keerake nõelakork vastupäeva lahti (koos selles oleva pen-süstla nõelaga), hoides kinni kolbampullist.

- Ärge kasutage kellegagi ühist pen-süstalt ega pen-süstla nõelu. Võite neid nakatada või saada ise nakkuse.



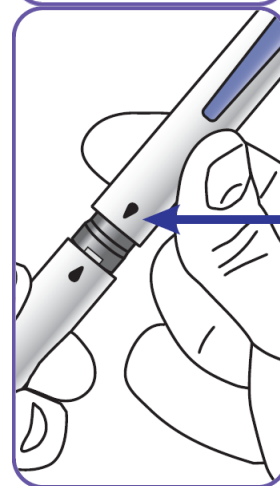
20. Visake kasutatud nõel torkekindlasse konteinerisse.

Küsige oma arstilt, apteekrilt või meditsiiniõelt, kuidas täitunud torkekindlat konteinerit nõuetekohaselt ära visata.



21. Pange pen-süstlale kork peale tagasi.

- Enne pen-süstlale korki peale panemist peab pen-süstlale olema kinnitatud kolbampull.
- Joondage pen-süstla ja korki märgis.
- Lükake kork ja pen-süstal kokku, kuni kuulete klõpsu.



22. Asetage Natpar'i pen-süstal külmkappi.

Kuidas oma ravimit säilitada

Natpar'i kolbampulle ja segatud kolbampulli sisaldavat pen-süstalt tuleb alati hoida külmkapis (2 °C... 8 °C).

- **ÄRGE** laske kolbampullil külmuda.
- **ÄRGE** kasutage kolbampulli pärast külmumist.
- Visake ära kõik rohkem kui 14 päeva vanused segatud kolbampullid.